



Азитромицин, антимикробна резистентност и COVID-19

Научен обзор

Антимикробната резистентност (AMP) е способността на микроорганизмите, като например бактериите, да стават все по-резистентни към антимикробно средство, към което по-рано са били чувствителни. Приблизително **25 000 души умират всяка година в ЕС от резистентни инфекции** - голяма част от тях са инфекции, свързани със здравните грижи (т.нар. „вътреболнични инфекции“). **Увеличаването на антимикробната резистентност е придружено от заплахата за превръщане на често срещаните инфекции във фатални.** Несправянето с тази сериозна заплаха за здравето може да доведе до смъртта на милиони хора всяка година.

Едно от най-големите притеснения във връзка със здравето днес е глобалното повишаване на антимикробната резистентност, която обезсилва огромните ползи, извлечени от откриването на пеницилина и антибиотиците. Предстоящият преход към „постантибиотична епоха“, в която често срещаните инфекции отново стават фатални, може да се окаже катастрофален за хората в Европа и извън нея. **Новият план за действие „Едно здраве“ срещу антимикробната резистентност** бе приведен в действие, за да се справим с предизвикателството, обхващащо редица различни сектори - от общественото здраве, селското стопанство и безопасността на храните до биобезопасността и околната среда. Приет през 2017 г., планът за действие срещу AMP предоставя добавена стойност на държавите членки в намирането на иновативни, ефективни и устойчиви отговори на проблема, концентрирайки се върху **правилното използване на антимикробните средства при хората и животните, профилактиката и контрола върху инфекциите и засиленото разработване и предлагане на нови, ефективни антимикробни средства** - в допълнение към други мерки за профилактика и лечение на инфекциите и засилване на сътрудничеството с държавите членки и заинтересованите страни. Целта е **ЕС да се превърне в регион с най-добри практики**, да се засилят научните изследвания и да се набележи глобален дневен ред по този въпрос. Европейската комисия вече прие новите насоки на плана за разумно използване на антимикробни средства в хуманната медицина. Освен това Комисията обедини силите си със Световната здравна организация, Организацията за икономическо сътрудничество и развитие, Организацията по прехрана и земеделие, Световната организация за здраве на животните и други международни органи за помощ в борбата с AMP.

Светът гледа на инфекциозните заболявания като на биологичен риск за икономическата стабилност и националната сигурност. **Вирусите имат водещо значение за човешката инфекциозна патология. Те причиняват повече от 80% от заразните заболявания и от тях умират повече болни в сравнение с всички болести, причинявани от други инфекциозни агенти като резистентните бактерии.** С годините тази тенденция се засилва. За това оказват влияние много и различни фактори:

- увеличаване броя и концентрацията на населението и на общуването между хората от различни райони на света;
- разрушаване на естествените екосистеми, които могат да елиминират вирусите;
- общо отслабване на имунитета под влияние на замърсяването на въздуха, храната и водата, **увеличената употреба на антибиотици**, стероиди, алкохол, наркотици, нарастването на стресовите фактори;
- поява на нови или модифицирани вируси, адаптацията им към други преносители, както и разширяване на географското им разпространение;
- загърбване на важни морални традиции, лошо сексуално образование и лекомислено отношение към необходимите предпазни мерки;
- недостатъчно или **неправилно използване на противовирусни средства и схеми за лечение и профилактика на вирусните заболявания.**

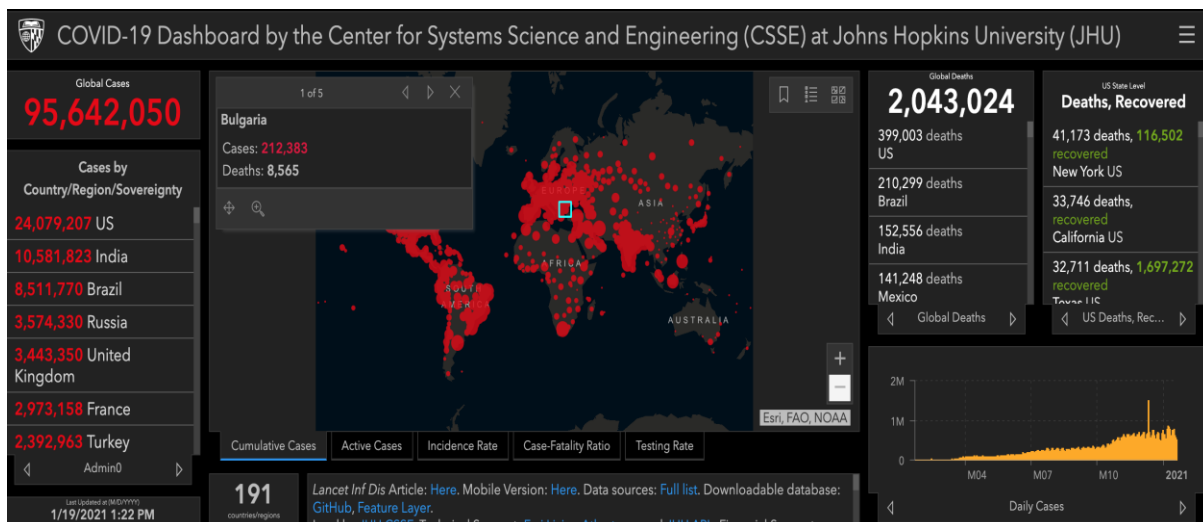
Съвременните условия на живот не показват, че много от изброените негативни фактори скоро ще бъдат преодолени. Известни надежди се възлагат на създаването на по-ефективни средства за диагностика, профилактика и лечение на вирусните заболявания и на увеличаването на информацията за обществото и основно за медицинските специалисти. Осъзнаването на борбата с инфекциозните заболявания като национален интерес е взаимносвързано с интернационализиране на мерките за контрол на болестите, която е приета от напредналите държави. Важно е да се отбележи, че контролът на инфекциозните заболявания обслужва различни национални интереси, той не е изолиран интерес. Мерките за обществено здраве въплъщават много от най-основните функции на държавата за ролята на характера на гражданското общество и здравния статус на населението и на отделния индивид, хранителните навици и околната среда. През последните около 30 години се наблюдават глобалните последици от опасни инфекциозни заболявания като ХИВ и СПИН, появата на ебола и хеморагичните трески, ТОРС, нови грипни вируси, глобалното разпространение на Зика вирусите. Въздействието и етиологията на заболяванията като туберкулозата, маларията и пренебрегваните тропически болести върху обществото днес са разбирали по-добре, включително как тези болести влияят върху социалната и икономическата среда в дадена държава. Инфекциозните заболявания не само влияят върху здравето на населението, но имат и значителни последици за международната сигурност и външната политика. Световните лидери все повече започват да гледат на тези заболявания като на биологична заплаха за икономическата стабилност и националната сигурност. Търсенето на международни решения за справяне с инфекциозните болести е водено и от икономически интереси. СЗО играе голяма роля в опита си да рамкира контрола на инфекциозните болести като национален интерес в развиващите се страни чрез стратегията на "здравен преход". Съгласно тази стратегия **СЗО, CDC, OIE, FAO и ООН предоставят на развиващите се държави научна, медицинска и обществена здравна помощ, така че тези държави да разработят ефективни вътрешни програми за общественото здраве.** Научният напредък променя общия характер на международното сътрудничество в областта на здравеопазването, като основна стратегия е хармонизиране на здравните регулации и наблюдение, обмен на информация и съгласуване на мерките за обществено здраве. Сътрудничеството в превенцията на инфекциозните болести, подготвеността и своевременната реакция се използват от държавите за насърчаване и подобряване на междудържавните отношения чрез различни инициативи в областта на здравеопазването или медицинските грижи и чрез разработване и внедряване на нови модерни молекулярни методи за диагностика, с цел по-добра превенция и подготвеност за нововъзникващи инфекции.

Развитието на науката предоставя необходимата информация, за да се постави международното здравно сътрудничество на научна основа, като същевременно позволява да се намалят рисковете от грешни стратегии и предприети мерки в общественото здраве, лечението и диагностичната подготвеност. По този начин науката „улеснява“ диагностиката и лечението на инфекциозните заболявания и едновременно с това намалява риска от превръщането на тези заболявания в системен международен проблем. В същото време като противовес на усилията за международно сътрудничество в борбата срещу опасните болести е негативната тенденция на засилващото се антиваксинно течение, чиито идеи са насочени срещу употребата на ваксини. Като резултат от тези тенденции би могъл да бъде завръщането на болести, считани за унищожени и победени.

Пример за пандемичен вирус, с глобални икономически и социални загуби и с произход Китай, е **Тежкият остър респираторен синдром (ТОРС)**, който причини в периода 2002-2003 г. смъртта на близо 800 души. Първоначално китайските власти подозираха завръщането на ТОРС през 2019г., но изследванията сочеха появата на **нов вирус**, който бе наречен **SARS-CoV-2**, а заболяването – **COVID-19, което прерасна в пандемия**. Проучвателната група за коронавируси (CSG) към Международния комитет по таксономия на вирусите, която е отговорна за разработването на официалната класификация на вируси и именуването на таксоните (таксономия) на семейство **Coronaviridae**, оцени новия човешки щам, наречен временно 2019-nCoV. Въз основа на филогенезата, таксономията и установената практика, CSG официално признава този тежък остър респираторен синдром-свързан коронавирус като „сестрински“ на коронавируса, предизвикващи тежкия остър респираторен синдром (SARS-CoVs), като го наименоват Тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2).

След първите съобщения за нов клъстер от инфекции, причинени от COVID-19 в град Ухан, провинция Хубей, Китай, в научните среди започна **задълбочено търсене и значителна дискусия и несигурност за произхода на вируса, SARS-CoV-2**. Поради високата инвазивност на вирусът SARS-CoV-2 и глобалното му разпространение, Световната здравна организация обяви **пандемията от COVID-19 като извънредна ситуация в областта на общественото здравеопазване от международно значение (PHEIC)**.

Към дата 20.01.2020г. картата на СЗО отразява броя заболели, броя починали и броя излекувани пациенти от COVID-19:



гр. София, 1618, бул. ”Цар Борис III” № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
 тел. 02/4273056



Според наръчника за методи на лечение на COVID-19, със заглавие *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, един от медикаментите за лечение и борба с този вирус е азитромицинът (AZ), който е част от семейство антибиотици, наречени макролиди.

Summary Recommendations

Remdesivir is the only Food and Drug Administration-approved drug for the treatment of COVID-19. In this section, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) provides recommendations for using antiviral drugs to treat COVID-19 based on the available data. **As in the management of any disease, treatment decisions ultimately reside with the patient and their health care provider.** For more information on these antiviral agents, see [Table 2](#).

Remdesivir

- See [Therapeutic Management of Patients with COVID-19](#) for recommendations on using remdesivir with or without dexamethasone.

Chloroquine or Hydroxychloroquine With or Without Azithromycin

- The Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** with or without azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).
- In nonhospitalized patients, the Panel **recommends against** the use of **chloroquine** or **hydroxychloroquine** with or without **azithromycin** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AI).
- The Panel **recommends against** the use of **high-dose chloroquine** (600 mg twice daily for 10 days) for the treatment of COVID-19 (AI).

Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors

- The Panel **recommends against** using **lopinavir/ritonavir (AI)** or **other HIV protease inhibitors (AIII)** to treat COVID-19, except in a clinical trial.

Ivermectin

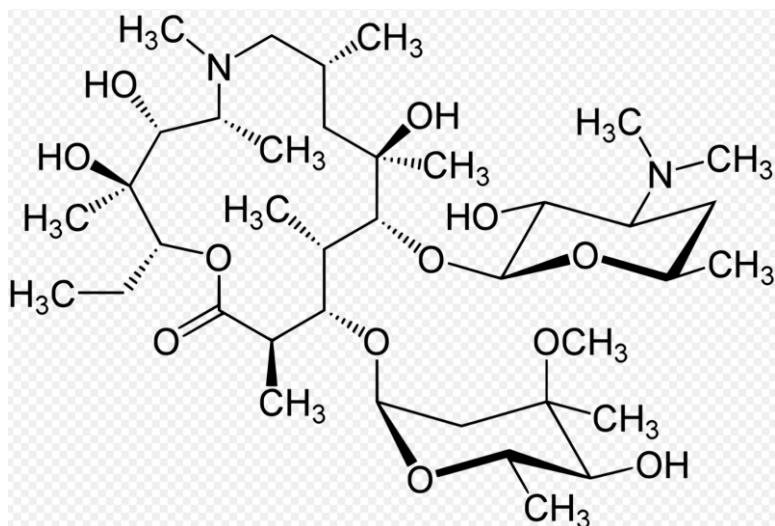
- The Panel **recommends against** the use of **ivermectin** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AIII).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies; III = Expert opinion

Препоръки за стандартизирано лечение на КОВИД-19

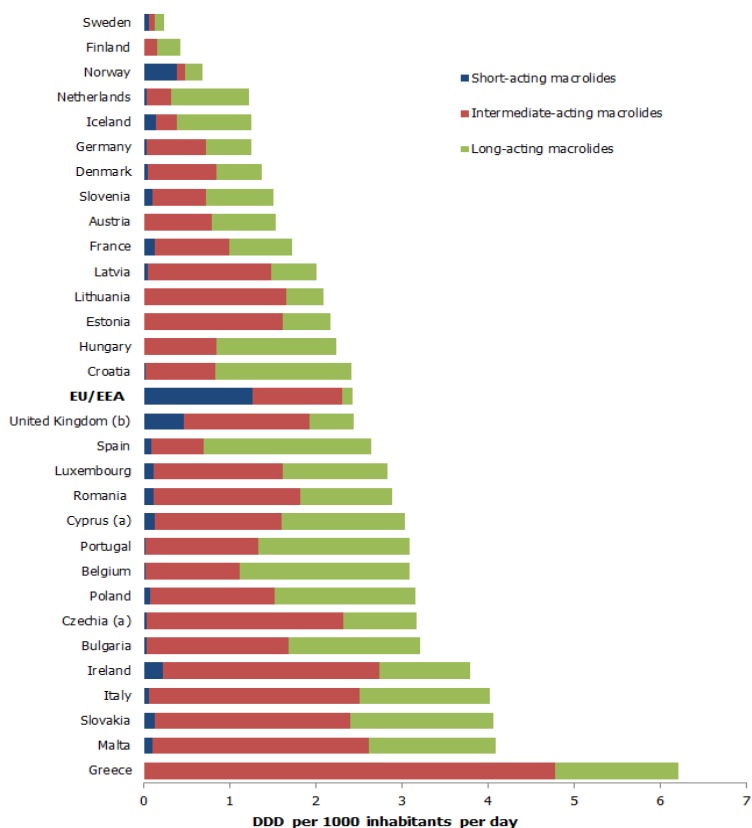
Това е азалиден широкоспектърен антибиотик от второ поколение с широко разпределение в тъканите. Първият макролид е наречен Еритромицин, открит през 1949 г. в *Eli Lilly* от *McGuire*, който изолира еритромицин, от метаболитните продукти на щам актиноциети *Saccharopolyspora erthraea*, известен преди като *Streptomyces erythreus*, открит в почвени проби, събрани от Филипините от филипински учен *Abelardo Aguilar*. Азитромицин е открит от екип от хърватски учени в Плива през 80-те години на XX век и е пуснат на пазара 8 години по-късно в Централна и Източна Европа под името Сумамед. През 1991 г. Азитромицин получава одобрение от FDA и е пуснат на американския пазар от *Pfizer* под името *Zithromax*.



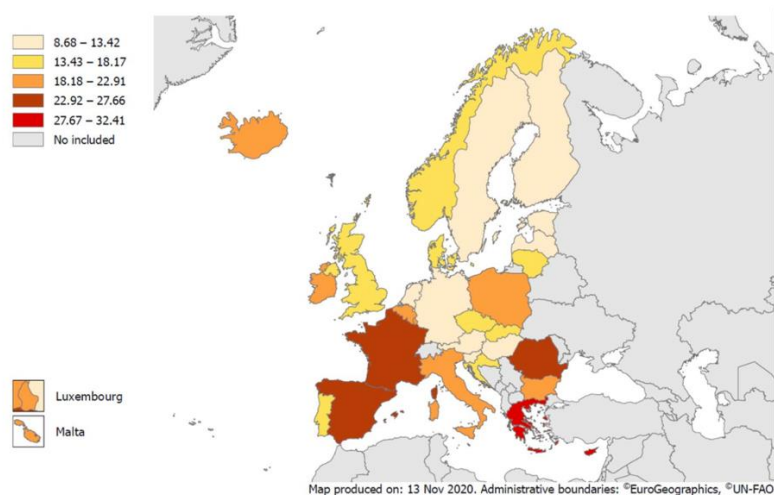
Структурна формула на азитромицин

Молекулната формула на азитромицина е $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$.

Този клас антибиотици е предназначен за Грам- положителни бактерии (коки и бацили) и за амбулаторно лечение на общо придобита пневмония, фарингит или кожни инфекции, използван също за стомашно-чревни инфекции и венерически болести. Дозировката на този препарат е 500 mg, приложена през първия ден и след това 250 mg на ден 2-5. Възможни са вариации в дозировката според схемите на лечение и симптоматиката на заболяването, което пациентът има.



гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
 тел. 02/4273056



Данни за консумация на краткосрочно-, средносрочно действащи макролиди (в това число азитромицин) и макролиди с бавно освобождаване (ATC group J01F) за системна употреба в общественото здравеопазване, ДЧ на ЕС и страни извън ЕС, 2019, изразени в DDD за 1000 жители на ден. Консумация на АМС за системна употреба в ЕС и извън ЕС ДЧ, 2019.

Тъй като светът е изправен пред коронавирусната пандемия през 2019 до сега (COVID - 19), изследователите спешно правят опит да се определят лекарства за лечение на болестта, като се използват различни подходи, включително повторната употреба на отдавна одобрени и утвърдени в практиката съединения и оценка от тяхната активност срещу етологичния агент, тежкия остър респираторен синдром, причинен от новият коронавирус 2 (SARS-CoV-2). В този контекст **AZ демонстрира антивирусни и имуномодулиращи свойства, които изглеждат обещаващи при лечението на COVID-19**, в някои проучвания, показващи *in vitro* активност на това лекарство срещу SARS-CoV-2. Предложени са различни механизми за оценка на антивирусните свойства на AZ, включително взаимодействие с рецептори (напр. ангиотензин конвертиращ ензим 2 - ACE2 и CD147), инхибиране на ендоцитозата и освобождаване от обвивката на вируса, подобряване на мукоцилиарния клирънс и имуномодулираща активност. AZ може да увеличи експресията на интерферон тип I, от решаващо значение за ограничаването репликацията и разпространението на вируса и може също така да подобри системата за разпознаване на вируса на гостоприемника чрез повишено регулиране на генната експресия на тези гени, кодиращи MDA5 и RIG-I. Освен това употребата на **AZ изглежда намалява възпалителните цитокини** (като интерлевкин (IL) -6, IL-8, IL-1 β и фактор на туморна некроза алфа). Други противовъзпалителни механизми включват намаляването на активни неутрофилни субпопулации, потискане на CD4 + активирането на Т-клетките и реполяризация на алвеоларни макрофаги към техния активиран противовъзпалителен M2 фенотип. Следователно, **AZ притежава противовъзпалително и имуномодулиращо свойство, добавени към способността му да предотвратява белодробната фиброза и да поддържа епителната цялост и ролята в контрола на хиперинфламацията при COVID-19.**

Въпреки че AZ е обещаваща терапия, все още са необходими доста проучвания за оценка на ефективността от употребата му при COVID-19 и оценка на последващата разрастваща се антимикробна резистентност към макролиди от прекомерната употреба на AZ. Комбинираните терапевтични проучвания с AZ и хидроксихлорохин или ремдесивир или други противовирусни препарати дават

противоречиви резултати, затова са необходими клиничните изпитвания, от решаващо значение за оценка на безопасността и ефикасността на подходите за лечение или превенция. Следователно бъдещите резултати от такива изследвания са от основно значение и конкретно за **установяването на ролята на AZ при лечението на COVID-19, включително оптималния етап на употреба, дозировката и ефектите от неговата комбинация с други лекарства и потенциалното развитие на АМР.**

Според информацията, достъпна на <https://clinicaltrials.gov/>, и по-специално на:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=azithromycin&cntry=&state=&city=&dist=>, към днешна дата **122 клинични изпитвания набират пациенти за оценка на AZ в терапията с COVID-19**, като се вземат предвид различни сценарии. Проучването RECOVERY например изследва употребата на 500 mg AZ интравенозно или перорално (или назогастрална сонда) веднъж дневно в продължение на 10 дни при пациенти с COVID-19. Освен това към днешна дата са завършени 11 клинични изпитвания, които разглеждат AZ в обхвата си.

Фармакодинамика на азитромицин:

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарства за системна употреба. Макролиди. АТС код: J 01FA 10.

Механизъм на действие:

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Химическото наименование по IUPAC на азитромицин е *N-Methyl-11-aza-10-deoxy-10-dihydroerythromycin A, Azithromycin dihydrate, CP-62993* с молекулна маса 749,0.

Механизмът на действие на азитромицин се базира на подтискане синтезата на протеини в бактериите, чрез свързване с рибозомната 50S субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

Механизми за възникване на резистентност:

Резистентността към азитромицин може да е **вродена или придобита**. Основните механизми за възникване на резистентност при бактериите са три: промяна в мястото на действие; промяна в транспортните механизми на антибиотика, модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*, β-хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници:

Патоген	Видово-специфични граници (S≤/R>)1	
	Чувствителни	Резистентни
Staphylococcus	≤1mg/l	>2mg/l
Streptococcus A,B,C,G	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
Haemophilus influenzae2	≤0,12 mg/l	>4mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,5 mg/l	>0,5mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l

- Еритромицин може да се използва за определяне на чувствителността на посочените микроорганизми към другите макролиди (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Макролидите приложени интравенозно са активни срещу *Legionella pneumophila* (еритромицин MIC≤1mg/l за изолирани диви видове). Макролидите са били използвани за лечение на инфекции, причинени от *Campylobacter jejuni* (еритромицин MIC≤4mg/l за изолирани диви видове). Азитромицин е бил използван за лечение на инфекции, причинени от *S.typhi* (MIC≤16mg/l за изолирани диви видове) и *Shigella* spp.
- Взаимовръзката между MIC на макролидите по отношение на *H.influenzae* и клиничния отговор е слаба. Следователно, границите на макролидите и подобните антибиотици са фиксирани при определяне на дивия тип *H.influenzae* като среден.

Чувствителност:

Честотата на придобитата резистентност може да варира в зависимост от географското положение и с времето за определени видове. По тази причина е препоръчително наличие на информация, относно резистентността в конкретната страна, особено при лечение на тежки инфекции. Необходимо е експертно мнение, в случай че особеностите на резистентността подлагат под въпрос ефективността от прилагането на азитромицин.

Антибактериален спектър на азитромицин:

Чувствителни микроорганизми:

- Аеробни Грам- положителни микроорганизми
 - *Staphylococcus aureus* Метицилин – чувствителни
 - *Streptococcus pneumoniae* Пеницилин – чувствителни
 - *Streptococcus pyogenes*
- Аеробни Грам- отрицателни микроорганизми
 - *Haemophilus influenzae* / *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Pasteurella multocida*
- Анаеробни микроорганизми
 - *Clostridium perfringens*

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056



- *Fusobacterium* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Porphyriomonas* spp.
- Други микроорганизми
- *Chlamydia trachomatis*

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем:

- Аеробни Грам -положителни микроорганизми
 - *Streptococcus pneumoniae* Пеницилин - средно чувствителни пеницилин резистентни
- Микроорганизми с вродена резистентност
- Аеробни Грам- положителни микроорганизми
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Staphylococcus MRSA, MRSE**
- Анаеробни микроорганизми
 - Групата на *Bacteroides fragilis*

* Метицилин-резистентните стафилококи се отличават с много широко разпространена придобита резистентност към макролиди. Поставени са в тази група, тъй като рядко проявяват чувствителност към азитромицин.

Механизъм на действие:

Азитромицинът е ефективен срещу почти всички видове микробни вредители – Грам-позитивни, Грам-негативни, както и срещу атипични бактерии. Това се дължи на механизма на действие на медикамента. Той възпира бактериалния растеж чрез пряка намеса в белтъчното им производство. Свързва се с 50S частта на бактериалната рибозома и активно потиска трансляцията на информационната РНК – копие на участък от ДНК, в който се записва информация за бъдещия белтък.

Този антибиотик се отличава със стабилна структура, дори и в киселинната среда на стомаха, което елиминира нуждата от инжекции – може да се приема и перорално. Най-добре се поема от тялото на празен стомах – до 2-3 часа след приема, той започва да се натрупва във фагоцитите в кръвта. Тези защитни имунни клетки бързо пътуват към мястото на инфекция, където има големи концентрации на болестотворни микроби и транспортират със себе си антибиотика.

Той се отделя при фагоцитоза и се натрупва в тъканите, където продължително изпълнява антибактериалните си функции. **При еднократна доза от 500 мг, азитромицинът действа в тъканите около 68 часа.** До една седмица, в урината се отчитат незначителни количества от лекарството, което запазва структурата си непроменена – то не взаимодейства с тъканите на тялото и не уврежда организма.

Поради интеракцията му със стомашно-чревната микрофлора обаче, при някои хора могат да настъпят гадене, повръщане и разстроено стомах. Не бива да се предписва при инфекция с *Clostridium difficile* – умъртвените бактерии могат да отделят токсини, които да доведат до алегична реакция. Потвърдена е безопасността му при бременни жени. Няма данни за негативни реакции при кърмене.

Този антибиотик е познат на лекарите като добра алтернатива при пациенти, алергични към пеницилин.

Фармакокинетика:

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
 тел. 02/4273056



Абсорбция:

Бионаличността на азитромицин след перорално приложение е приблизително 37%, а максимална плазмена концентрация се достига 2-3 часа след приемане на лекарството.

Разпределение:

След перорално приложение азитромицин се разпределя широко в организма. Фармакокинетичните проучвания доказват, че концентрацията на азитромицин, измерена в тъканите, е значително по-висока (до 50 пъти) от измерената в плазмата. Това показва, че азитромицин в голяма степен се свързва с тъканите.

Свързването със серумните протеини варира в съответствие с плазмената концентрация в интервал от 12% при 0,5 µg/ml до 52% при 0,05 µg/ml серум. Средният обем на разпределение при *steady state* нива (V_{Vss}) достига 31,1 l/kg.

Елиминиране:

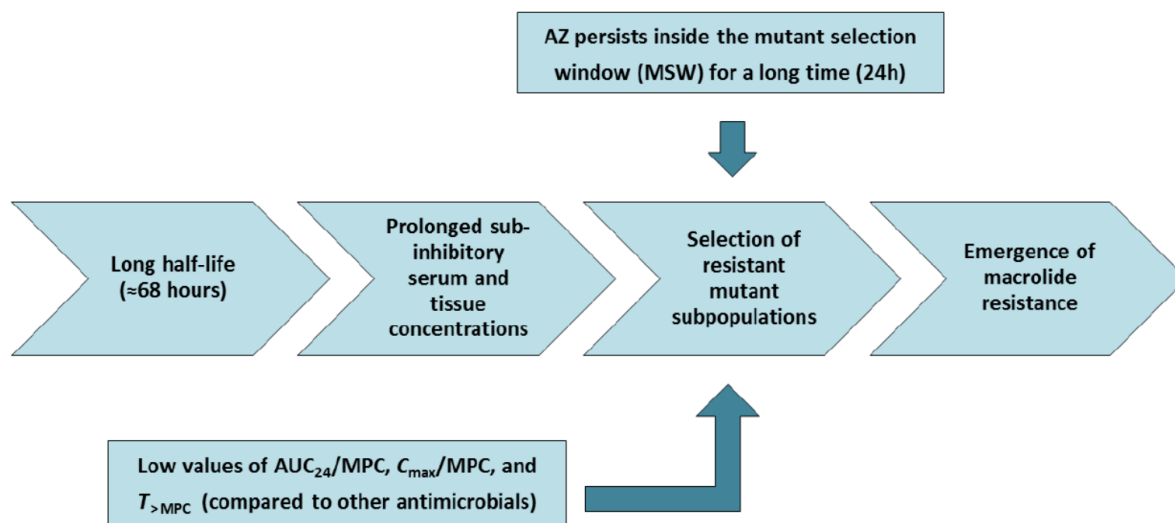
Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот **от тъканите, който е от 2 до 4 дни.**

Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни. В действителност високи концентрации от непроменен азитромицин са открити в човешката жлъчка.

В жлъчката се откриват още десет метаболита, които са образувани чрез N- и O-деметиране, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени, и чрез разпадане на кладинозни съединения. Сравнението на резултатите, получени от течно хроматографски и микробиологичен анализ показва, че **метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.**

При изпитвания на животни са намерени високи концентрации азитромицин във фагоцитите. Установено е, че по време на активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с количеството освободено от неактивните фагоцити. Следователно при изпитвания на животни измерените концентрации азитромицин в инфектираният тъкан са високи, в сравнение с неинфектираната.

Лекарството AZ е широко разпространено и бързо абсорбиращо се и **не преминава кръвно-мозъчната бариера.** Елиминирането на лекарствената форма не е бъбречно. Има и негативни лекарствени ефекти като холестаза, хепатит, GI токсичност, продължителен QT синдром и др.



Фармакокинетика (ФК) и фармакодинамика (ФД) на азитромицин (AZ), които изглежда благоприятстват резистентни мутантни субпопулации, допринасящи за появата на макролидна резистентност

Лекарство-лекарствено взаимодействие:

Прилагането на азитромицин на пациенти, приемащи други лекарства, които могат да удължат QT-интервала, трябва да става много внимателно.

Антиацидни: По време на фармакокинетично проучване на ефектите на едновременното прилагане на азитромицин с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в общата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. Двете лекарства не трябва да се приемат едновременно.

Цетиризин: При здрави доброволци едновременното прилагане за 5 дни на азитромицин и 20mg цетиризин при *steady-state* не показва фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT-интервала.

Диданозин: Едновременното прилагане на диданозин и дневни дози от 1200 mg азитромицин не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин: При някои пациенти е установено, че едновременното приложение на антибиотици от групата на макролидите, включително азитромицин, със субстрати на Р- гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на Р-гликопротеин. При пациенти, едновременно приемащи азитромицин, подобен азалиден антибиотик и субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин, трябва да се има предвид, че е възможно покачване на дигоксиновите нива. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време и след прекратяване на лечението с азитромицин.

Зидовудин: Еднократни дози от 1000 mg, както и приложени многократно дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин, не оказват влияние върху фармакокинетичните показатели в плазмата или екскрецията на зидовудин чрез урината, както и на неговия глюкурониден метаболит.

Приемането на азитромицин повишава концентрациите на клинично активния метаболит фосфорилиран зидовудин в мононуклеарните клетки на периферното кръвообръщение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са от полза за пациентите.

Азитромицин не взаимодейства значително с чернодробната цитохром Р450 система. Не се предполага, че е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и другите макролиди. При азитромицин не се наблюдава индукция или инактивация на цитохром Р450 посредством комплекса цитохром-метаболит.

Ерготамин: Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин.

Провеждани са фармакокинетични изследвания върху азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром Р450 медиран метаболизъм: Аторвастатин, Карбамазепин, Циметидин, Кумаринови антикоагуланти, Циклоспорин, Ефавиренц, Флуконазол, Индинавир, Метилпреднизолон, Мидазолам, Нелфинавир, Рифабутин, Силденафил, Терфенадин, Теофилин, Триазолам, Триметоприм/сулфаметоксазол.

Аторвастатин: азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмената концентрация на аторвастатин.

Карбамазепин: азитромицин не повлиява значимо плазмените нива на карбамазепин или на активните му метаболити.

Циметидин: не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на азитромицин.

Кумаринови антикоагуланти: азитромицин не е повлиял антикоагулантния ефект на еднократна доза варфарин 15 mg, приложена на здрави доброволци.

Циклоспорин: едновременното приложение на тези лекарства трябва предварително внимателно да се обмисли. В случай, че едновременното им прилагане е оправдано и наложително, следва да се мониторира стойностите на циклоспорин и при необходимост да се коригира дозировката му.

Ефавиренц: азитромицин в продължение на 7 дни не води до никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол: азитромицин не променя фармакокинетиката на флуконазол.

Индинавир: азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир.

Метилпреднизолон: азитромицин не повлиява значимо фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам: 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на мидазолам при здрави доброволци.

Нелфинавир: води до увеличаване на концентрацията на азитромицин. Не се наблюдават клинически значими нежелани реакции.

Рифабутин: не се повлияват серумните концентрации на нито едно от лекарствата.

Силденафил: няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху АУС и Стах, на силденафил или неговия главен метаболит.

Терфенадин: няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин.

Теофилин: Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на азитромицин и теофилин.

Триазолам: едновременното приложение на азитромицин и триазолам нямат значим ефект върху някой от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: едновременно приложение на триметоприм/сулфаметоксазол с азитромицин 1200 mg няма значим ефект върху пиковите концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината.

Еритромицин инхибира цитохромните ензими, по-специално - CYP 3A4, поради което пациентите, приемащи следното лекарство, трябва да са наясно с тези ефекти на взаимодействие с: Карбамазепин, Кортикостероиди, Циклоспорин, Дигоксин, Теофилин, Варфарин.

Азитромицин все пак има може би най-„доброкачествения профил“ за безопасност спрямо настоящите предлагани на пазара макролидни средства. Всъщност само 0, 7 % от пациентите, получаващи азитромицин, прекратяват лечението поради нежелани лекарствени взаимодействия или ефекти, в сравнение с 2, 6 % от пациентите, получаващи подобни лекарства. Азитромицин се елиминира предимно непроменен и не взаимодейства със системата на цитохром P450.

Въпреки че при краткосрочна антибиотична терапия това не е значим ефект, при дългосрочна антибиотична терапия, може да се наложи добавяне на калций както и фолиева киселина, витамини от група В- В1, В6 и В12.

В момента азитромицин не се обозначава за масова употреба срещу COVID-19, така че за хора, които не са диагностицирани с COVID-19, това не е профилактика. Трябва да се внимава с информацията, публикувана по интернет, да не се популяризира използването на антибиотични средства против вирусни инфекции и лекарствата, които не са етикетирани за COVID-19, с цел да се избегне недостиг на тези лекарства за хора, които имат клинична картина, за която това лекарство е необходимо или с цел да се предотврати неправомерна или прекомерна ненужна употреба на АМС или последващо развитие на АМР.

COVID-19 и полза-риск съотношение от прилагане на азитромицин като лечение на тази вирусна инфекция:

По статистически данни световната пандемия COVID-19 е довела до **95 118 418** заразени пациенти и **2,032,446** смъртни случая в световен мащаб между **31 декември 2019 г. и 20 януари 2021 г.**, според Европейския център за контрол на заболяванията. Тази пандемична обстановка предизвика състезание за намиране на медикаменти за подобряване на прогнозата за болестта. На свой ред това доведе до своеобразна война между поддръжниците на консервативния подход за неизползване на лекарства при инфекция с COVID-19, освен ако техният профил риск-полза не е научно доказан и привържениците на неконсервативния подход, предлагащ да се предложи ново лечение дори при липса на силни научни доказателства, само въз основа на клинична интуиция или *in vitro* констатации. Вземането на такива решения под натиска на пандемия не е лесно. От една страна, са **необходими научни доказателства**, за да се потвърди, че ползите от лечението надвишават рисковете, но от друга страна, **клиничните проучвания, необходими за това, могат да бъдат трудни за планиране, прилагане и в крайна сметка да генерират солидни научни доказателства за кратко време.** В момента има голям интерес към преразпределянето на активни вещества и лекарствени продукти или репозиционирането за управление на инфекцията COVID-19, т.е. оценката на полезността на лекарствата. Един такъв случай е употребата на макролидния антибиотик азитромицин в комбинация с антиревматични лекарства хидроксихлорохин/хлорохин, при пациенти с COVID-19. Важно е критично да се анализират наличните доказателства в полза или срещу

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056



употребата на азитромицин, по-специално във връзка с хидроксихлорохин/хлорохин, при пациенти с COVID-19, както по отношение на ползата, така и риска. Понастоящем Световната здравна организация (СЗО), както и Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) показват липсата на отчетливи и категорични доказателства, подкрепящи ефикасността на всяко лекарство в COVID-19.

В проучване на тема: *Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines*“ с авторски колектив: *Janet Sultana, Paola Maria Cutroneo, Salvatore Crisafulli, Gabriele Puglisi, Gaetano Caramori, Gianluca Trifirò* клиничните доказателства за антибактериалния ефект при придобитата пневмония, както и имуномодулирането и антивирусните действия са разгледани и подробно са обсъдени указанията за предписване като обосновка за употребата на азитромицин срещу COVID-19. Описани са и основните рискове, свързани с употребата на този антибактериален препарат, особено в комбинация с хидроксихлорохин/хлорохин.

Най-силното доказателство за ефективност на азитромицин се отнася до ролята му на антибактериално средство. Въпреки че няма преки доказателства за ефективността на азитромицин в COVID-19, някои научни организации и колективи предполагат, че антибактериалните свойства на азитромицин остават клинично полезни при емпиричното лечение на общопридобитата пневмония при пациенти с COVID-19. Не всички текущи указания за лечение са единодушни обаче относно употребата на азитромицин. Съществуват слаби доказателства за антивирусните и имуномодулиращите ефекти на азитромицин, които освен това не са получени от лица с COVID-19 конкретно.

При повечето пациенти с предполагаема или потвърдена инфекция с SARS-CoV-2, белодробното увреждане корелира с тежестта на вирусната инфекция; има съобщения обаче за бактериална коинфекция при няколко пациенти, засегнати от COVID-19. По този начин някои насоки са адаптирани в контекста на пандемията COVID-19, за да се насърчи подходящата употреба на антибиотици и да се очертае ролята на тези лекарства, включително азитромицин, при пациенти с COVID-19.

The United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) е разработил ръководство, насочено към правилно предписване на антибиотик при пациенти с COVID-19 със съпътстваща бактериална пневмония или придобита вътреболнична пневмония. При липса на бактериална коинфекция антибиотичната терапия е противопоказана за COVID-19 пневмония, тъй като би била неефективна, като се има предвид вирусната етиология. Процесът на вземане на решения при избора на антибиотична терапия трябва да се основава на клинични тестове, като микробиологични изследвания, комбинирани с образна диагностика, пълна кръвна картина, изследване на урината за легионела и пневмококови антигени, както и антибиограма. Освен това, за лечение на тежка бактериална пневмония при пациенти с COVID-19, насоките на *NICE* предлагат употребата на кларитромицин сред макролидните антибиотици, в комбинация с коамоксиклав, перорално или интравенозно, или едновременно приложение на цефуроксим като алтернатива на коамоксиклав. Бе установено, че клиничната ефикасност и броят на нежеланите ефекти на азитромицин не са значително по-различни от кларитромицин при възрастни пациенти с пневмония, все пак азитромицин не се препоръчва за лечение на вирусна пневмония, тъй като дългият му полуживот може да увеличи риска от бактериална резистентност. В други терапевтични ръководства, засягащи лечението на бактериална пневмония при пациенти с COVID-19, предложени от Американското дружество на белодробните заболявания (ATS) и инфекциозните болести (IDS), макролидни антибиотични

средства (както азитромицин, така и кларитромицин) се препоръчват като терапия от първа линия в комбинация с Р- лактами при пациенти с нисък риск.

В обобщение, съгласно указанията на NICE, антибиотичната терапия трябва да бъде ограничена само до пациенти с COVID-19, при които се подозира или потвърждава бактериална коинфекция.

Няколко **имуномодулаторни ефекти на азитромицин** са установени в много експериментални проучвания. Доказано е, че при бозайниците азитромицин влияе на вътреклетъчно-активираната белтъчна киназа (МАРК), по-специално в извънклетъчния сигнал - регулирани кинази 1/2 (ERK1/2) и NF- KB пътя към ERK. Тъй като тези пътища участват в много клетъчни функции, включително възпалително производство на цитокини, клетъчна пролиферация и секреция на муцин, ефектите върху ERK1/2 и NF-KB могат да обяснят по-голямата част от докладваните имуномодулаторни ефекти на макролидите. Поради тези **имуномодулаторни ефекти азитромицин се оказва ефективен при лечението на няколко хронични белодробни заболявания**, като кистозна фиброза (CF), бронхиектаза, хронична обструктивна белодробна болест, хроничен риносинозит, сепсис и дифузен панбронхит.

Цитокиновата буря изглежда е **основен двигател на смъртността при COVID-19**, са предложени няколко лекарства с имуномодулираща активност като потенциални средства, които трябва да бъдат пренасочени за лечение на пациенти с COVID-19.

При миши експериментални модели на *Pseudomonas aeruginosa* белодробна инфекция и възпаление, проучванията описват намаляване на белодробните левкоцити, възпалителните цитокини, нивата на миелопероксидаза, туморния некротичен фактор (TNF)-а и интерлевкините (IL) и промяна на активирането на макрофага. Смята се, че цитокиновата буря и прекомерният имунологичен отговор са основната причина за заболяемост и смъртност при вирусна пневмония, причинена от тежкия остър респираторен синдром (SARS) и MERS коронавируси, както и от SARS-CoV-2. Следователно **модулацията на възпалителния отговор може теоретично да намали усложненията на вирусната пневмония**. Въпреки това, употребата на имуномодулаторни средства, като кортикостероиди, при пациенти с ТОРС не показва значителни благоприятни ефекти. Резултати от проучвания на Оксфордския университет показват, че дексаметазон намалява смъртността сред пациентите, получаващи инвазивна механична вентилация или кислород, но не и сред тези, които не получават респираторна терапия. Също така няма категорични доказателства, че употребата на азитромицин в COVID-19 смекчава цитокиновата буря.

Смята се, че **азитромицин има антивирусни свойства, които могат да действат в синергия с немалко антивирусни лекарства**. Предклиничните проучвания са установили, че **този макролиден антибиотик може да окаже антивирусни ефекти срещу Zika вирус, риновирус и ебола вирус**. Въпреки това, **антивирусните ефекти, специално при пациенти с COVID-19 все още не са напълно потвърдени** и доказани. Клиничните проучвания за употребата на азитромицин при пациенти с пневмония, причинена от респираторни вируси, имат противоречиви находки. При многоцентрово отворено, рандомизирано клинично изпитване, проведено сред пациенти с грип А, **комбинирано лечение на оселтамивир плюс азитромицин (2 g/ден, форма с удължено освобождаване) се свързва с подобряване на някои симптоми, свързани с грипа, но без разлика във възпалителните нива на цитокините**; освен това, дозировката на азитромицин, използвана в това проучване, е по- висока от препоръчаната. Съществуват и ограничени доказателства за полезността на азитромицин при вирусни инфекции, които са подобни на инфекцията с COVID-19. Ретроспективно проучване, проведено в

14 болници за активно лечение в пет града в Саудитска Арабия в периода 2012-2018 г. показва, че при 349 пациенти с остър респираторен синдром (MERS), причинен от коронавирус, подобен на SARS-CoV-2, лечението с макролиди (97 пациенти, лекувани с азитромицин, 28 лекувани с кларитромицин и 22 лекувани с еритромицин) е несвързано пряко с подобрение на клирънса на заболяването с MERS-CoV.

Основното клинично „доказателство“ относно **ползата от азитромицин със или без хидроксихлорохин или хлорохин при инфекция с COVID-19** идва от открито нерандомизирано проучване във Франция, в което са набирани 42 хоспитализирани лица с COVID-19 за 14 дни. Пациентите са лекувани с хидроксихлорохин 600 mg дневно с азитромицин (500 mg на ден 1, последвано от 250 mg дневно през следващите 4 дни) при шест пациента, за да се предотврати бактериална коинфекция. Изследователите са установили, че на 6-ия ден след записването при 100 % от пациентите, лекувани с хидроксихлорохин и азитромицин (n = 6) не са установили вирусно натоварване, в сравнение с 57,1% при пациенти, лекувани с монотерапия с хидроксихлорохин (n = 14) и 12,5 % в контролната група (n = 16) (p < 0.001). В скорошно френско проучване на пациенти с COVID-19, лекувани с хидроксихлорохин плюс азитромицин, в същата доза, използвана от *Gautret et al*, един от пациентите е починал, двама са прехвърлени в интензивното отделение, а друг е развил удължаване на QT интервала и прекъсва лечението. До края на проучването осем пациенти (73 %) все още са били положителни за SARS-CoV-2, 5-6 дни след началото на лечението. Подобно на проучването на *Gautret et al.*, това клинично проучване също е ограничено поради малкия брой пациенти, подложени на експерименталното лечение. Неотдавнашно наблюдателно проучване също повдигна опасения относно ползите от хидроксихлорохин/хлорохин, използван самостоятелно или с макролид, при пациенти с COVID-19. Едно проучване включва 1438 хоспитализирани пациенти с диагноза COVID-19. От тях 735 (51,1%) получават хидроксихлорохин плюс азитромицин, 271 (18,8 %) са получавали само хидроксихлорохин, 211 (14,7 %) са лекувани само с азитромицин и 221 (15,4 %) са лекувани с други лекарства. Коригираните статистически анализи не показват значителни разлики в смъртността на хоспитализираните пациенти, получаващи хидроксихлорохин плюс азитромицин, самостоятелно хидроксихлорохин или азитромицин, в сравнение с пациентите, получаващи нито едно от тези лекарства.

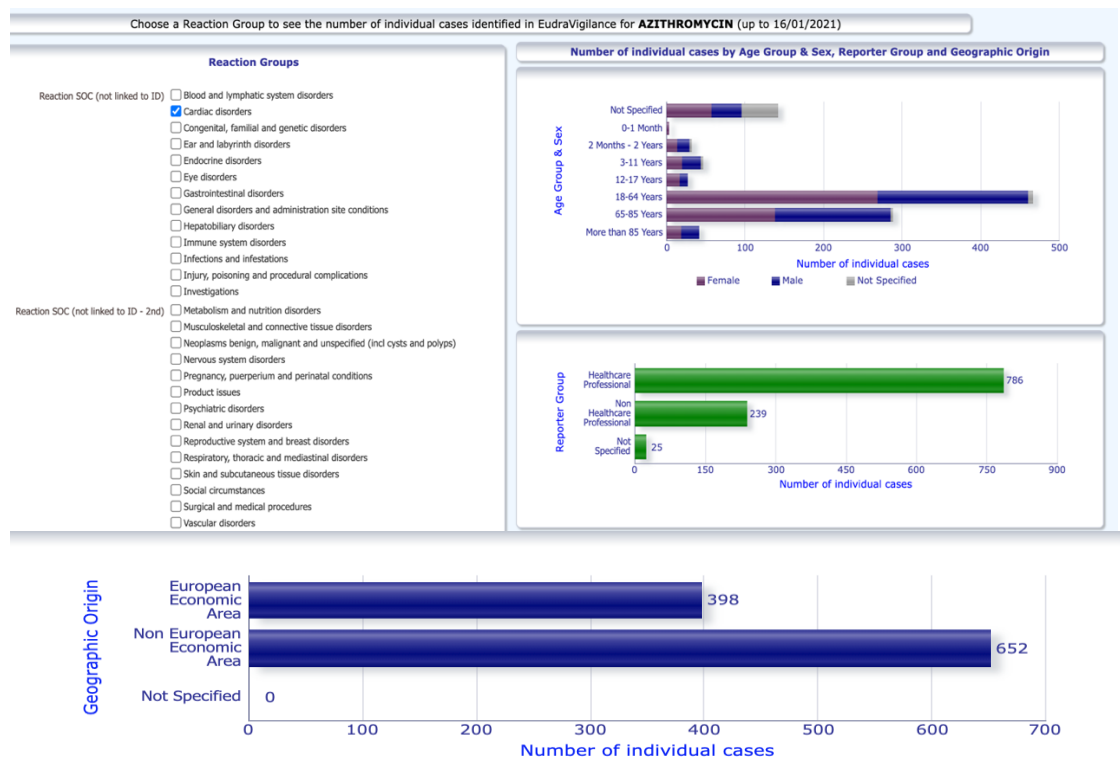
Основните научни общности, агенциите за регулиране на лекарствата и обществените здравни организации не са препоръчали **използването на азитромицин срещу COVID-19**, например СЗО и ЕМА не са дали становище за безопасността и ефикасността на тази комбинация при инфекция с COVID-19. Италианската агенция по лекарствата (AIFA) е заявила, че **не се препоръчва употребата на азитромицин, самостоятелно или в комбинация с хидроксихлорохин/хлорохин, за лечение на пациенти с COVID-19**, освен ако не възникнат бактериални вторични инфекции. Предвид ограничените доказателства за ползите от азитромицин (със или без хидроксихлорохин/хлорохин) при пациенти с COVID-19 или дори като агент от първа линия, е наложително да се претеглят рисковете. Някои макролиди са известни като аритмогенни, особено еритромицин. Смята се, че **азитромицин е един от най-безопасните макролиди**, но съществува **противоречива информация за риска от аритмия**. На предклинично ниво проаритмогенните ефекти на азитромицин са изследвани при различни животински модели (морски свинчета, зайци и кучета), показващи, че азитромицин не се свързва с *torsades de pointes* (TdP), въпреки че това лекарство увеличава QT интервала и монофазния потенциал за действие.

Клинични проучвания показват, че **азитромицин не изключва риска от сърдечни проблеми**, както е показано в две рандомизирани контролирани проучвания,

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056



оценяващи ефикасността на антибиотичната терапия с азитромицин. Има няколко доклада, описващи удължаване на QT интервала, TdP и полиморфна камерна тахикардия по време на лечението с азитромицин. Тези проаритмогенни ефекти са фармакологично вероятни. Проучване на FDA (FAERS) от 2004 до 2011 г. установява общо 203 докладвани неблагоприятни лекарствени реакции (ADR) (<http://www.adrreports.eu/en/search.html>), от които 188, 87 и 55 случая на удължаване на QT при пациенти, лекувани с азитромицин, хидроксихлорохин и хлорохин, съответно, от общо 12764, 15,129 и 1644 съобщения за всяко предполагаемо лекарство. Съществуват много ограничени и контрастиращи доказателства за риска от употреба на азитромицин и сърдечните аритмии.



Данни на ЕМА всички подадени съобщения от отговорните институции за негативни ефекти от употребата на азитромицин върху сърдечно-съдовата система

С оглед на горепосочените данни се изисква повишено внимание, ако азитромицин се използва едновременно с хлорохин или хидроксихлорохин за лечение на COVID-19, тъй като и двете лекарства са известни с риск от TdP. Има нарастващи и контрастни данни, оценяващи безопасността на комбинираната терапия. Неотдавнашно проучване оценява ефектите от асоциирането на азитромицин с хлорохин или хидроксихлорохин върху QT интервала при 201 COVID-19 пациенти. От тях десет пациенти (5,0%) получават хлорохин, 191 (95,0%) са лекувани с хидроксихлорохин, а 119 (59,2%) също са получили азитромицин. Авторите установяват, че въпреки че максималният QT по време на лечението е значително по-дълъг в комбинираната група в сравнение с групата на монотерапия ($470,4 \pm 45,0$ ms срещу $453,3 \pm 37,0$ ms; $P = 0,004$), не са съобщени случаи на TdP или аритмогенна смърт. Тези находки обаче са опровергвани от няколко неотдавнашни проучвания, оценяващи ефектите на тази лекарствена комбинация върху QT интервала при пациенти с COVID-19. Тези проучвания показват, че употребата на азитромицин с хлорохин/хидроксихлорохин може значително да удължи QT интервала, особено при пациенти, засегнати от тежка COVID-19 и при коморбидност, което предполага

използването на тази комбинация с повишено внимание. Според клиничните изпитвания върху лекарствените взаимодействия, се препоръчва проследяване на електрокардиограмата при пациенти, лекувани с хлорохин/хидроксихлорохин и други лекарства за удължаване на QT, включително азитромицин.

Заключение:

Няма ясни доказателства, че азитромицин може да окаже благотворно въздействие върху COVID-19 ако няма последваща доказана бактериалната вторична инфекция. При инфекция с COVID-19 емпиричната широкоспектърна антибиотична терапия трябва да се избира само за лечение на вторична бактериална инфекция, за предпочитане въз основа на насоките за лечение, посочени в терапевтичните ръководства, изготвени от компетентни научни колективи, които не препоръчват употребата на макролиди като лечение от първа линия. Въпреки че аритмогенният потенциал на азитромицин е по-нисък в сравнение с други макролиди или други класове антибактериални лекарства, като например флуорохинолони, употребата на лекарства дори с нисък риск в комбинация с други лекарства, потенциално удължаващи QT интервала, като хидроксихлорохин/хлорохин, изисква тясно проследяване на електрокардиограмата и състоянието на организма на пациента. Ако не е възможно това в клинична обстановка, трябва да се обмисли задълбочена оценка на потенциалните рискови фактори за аритмия с крайната ясна цел да се преценят и оценят внимателно рисковете и ползите от различните антибиотици за лечение на бактериална коинфекция при пациенти с COVID-19.

За съжаление, в стемежа да бъде спасен поредният човешки живот и да се подобри здравния статус на пациентите с COVID-19, лечение с азитромицин се назначава изключително често и за дълъг период и поради добрия профил на безопасност. Лекарството бе едно от най-търсените в аптечните мрежи. Терапията с азитромицин се назначава от личния лекар или друг здравен специалист, като антибиотикът е достъпен само срещу рецепта (не се предлага свободно, поради рисковете от злоупотреба и неправилното му използване).

Важно е да се отбележи, че препаратът е предназначен за лечение на бактериални инфекции и не е ефективен за лечение на грип, хрема, настинка и други вирусни заболявания или поне няма ясни доказателствени клинични проучвания. Неправомерната употреба, свръхупотребата на антибиотици и предписването им при вирусни инфекции крие сериозен, глобален риск от развитие на антибиотична резистентност, а както стана ясно по-горе в изложението и от сърдечно-съдови проблеми.

Свръхупотребата на антибиотици в световен мащаб в близкото бъдеще се очертава да доведе до безсилие на медицинските специалисти и затруднения в лечението на баналните бактериални инфекции или вътреболничните такива.

Механизмът на действие на Азитромицина е разковничето при приложението му за различни бактериални инфекции. Азитромицинът повлиява бактериалното развитие и растеж като се намесва и възпрепятства протеиновия синтез на бактериите. Стандартно азитромицинът се приема за бактериостатик (спира развитието на бактериите), но във по-високи дози има бактерицидно (унищожавашо бактериите) действие. Важно е да се запомни, че азитромицинът се свързва с „част“ от бактериалната клетка, която изцяло липсва в строежа на вирусната частица – това са рибозомите. Те са части от клетката, отговарящи за биологичния протеинов синтез.

Много важно да се отбележи е това, че **вирусите нямат рибозоми** и следователно **антибиотикът няма как да им повлияе по какъвто и да било начин**, защото го няма това специфично място, към което да се свърже и да активира действието си.

Защо обаче вирусните инфекции грешно се свързват с антибиотиците и съществува заблуда, че вървят ръка за ръка?

Защото когато **вирус навлезе в дадена клетка на човешкият организъм, той активира своята система за възпроизвеждане, възползвайки се изцяло от клетката, „принуждавайки“ я да изпълнява неговите „генетични команди“**. Това уврежда клетката и често води до нейното умиране. Общо казано това са последствията от вирусната инфекция. Вирусът оставя клетките, в които е бил, увредени и с нарушени защитни сили. **Тук вече се включват бактериите, които се възползват идеално от подготвената среда за тяхното настъпление и атака на отслабените места в организма. Слабият защитен капацитет и имунен отговор на организма в такъв момент предразполага към развитие на вторична бактериална инфекция**, която може да бъде предизвикана от най-различни бактериални причинители. **Чак тук, на този етап, задължително и само след лекарска преценка и за предпочитане с извършена антибиограма, се включва гореспоменатият азитромицин!**

Поради това **широкото използване на AZ в COVID-19, макар и в процес на оценка, може сериозно да окаже влияние върху повишаването на антимикробната резистентност**. Ако AZ не представлява значителна роля в терапевтичните схеми на COVID-19, избягването на употребата му би намалило ненужната консумация на антибиотици, потвърждавайки рационалното използване на антимикробни средства, предложени от глобалния план за борба с АМР.



Използвана литература:

- Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines - Janet Sultana, Paola Maria Cutroneo, Salvatore Crisafulli, Gabriele Puglisi, Gaetano Caramori, Gianluca Trifirò
- Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19 - Bharat Damle, Manoli Vourvahis, Erjian Wang, Joanne Leaney and Brian Corrigan
- Mass azithromycin administration: considerations in an increasingly resistant world - Yogesh Hooda, Senjuti Saha, Arif M Tanmoy, Mohammad Saiful Islam Sajib
- Azithromycin in viral infections Madeleine - E. Oliver, Timothy S. C. Hinks
- Antimicrobial Resistance Following Azithromycin Mass Drug Administration: Potential Surveillance Strategies to Assess Public Health Impact - Ines Mack, Mike Sharland, James A. Berkley, Nigel Klein, Surbhi Malhotra-Kumar, and Julia Bielicki

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056



- Azithromycin Use in COVID-19 Patients: Implications on the Antimicrobial Resistance - Gabriela Seabra , Roberta Ferreira Ventura Mendes, Ingrid Vianez Peregrino , Marta Helena Branquinho , André Luis Souza dos Santos and Ana Paula Ferreira Nunes
- Azithromycin in COVID-19 - Frank Valentin, MD
- <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/124fd00b-ebad-11e8-b690-01aa75ed71a1/language-bg/format-PDF>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=azithromycin&cond=Covid19>
- The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues – G. Foulds, R. M. Shepard, R. B. Johnson
- Azithromycin for severe COVID-19 - www.thelancet.com Vol 396 October 3, 2020
- <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
- <https://www.medscape.com/answers/2500122-197488/what-is-the-status-of-azithromycin-in-the-treatment-of-coronavirus-disease-2019-covid-19>
- http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#
- <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>
- <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
- <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/news/azithromycin-has-no-benefit-for-patients-with-severe-covid-19-recovery-trial-data-suggest/20208669.article?firstPass=false#:~:text=The%20antibiotic%20azithromycin%20was%20considered,severe%20forms%20of%20the%20disease.>
- Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review - Daniel Echeverría-Esnal, Clara Martín-Ontiyuelo, María Eugenia Navarrete-Rouco, Marta De-Antonio Cuscó, Olivia Ferrández, Juan Pablo Horcajada & Santiago Grau Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? - Nathalie Bleyzac, Sylvain Goutelle, Laurent Bourguignon, Michel Tod
- <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.10.20245944v1>
- <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/09/200916113422.htm>
- <https://www.antibiotic.bg/uploads//15756abb146ee9fa760ca4fda98fdb0f9b2ea5b1.pdf>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359316>
- <https://static.framar.bg/documents/190911094516azibiot-kratka-harakteristika.pdf>

Изготвил:

Красимира Захариева,
Главен експерт в дирекция ОРХВ,
ЦОРХВ

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056